

F3



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 7/48</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/12591</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 10. April 1997 (10.04.97)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/04302</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 2. Oktober 1996 (02.10.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 195 37 027.9 5. Oktober 1995 (05.10.95) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BEIERSDORF AG [DE/DE]; Unnastrasse 48, D-20245 Hamburg (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOPPE, Udo [DE/DE]; Lottbeker Weg 7, D-22397 Hamburg (DE). SAUERMAN, Gerhard [DE/DE]; Hambrook 14, D-24649 Wiemersdorf (DE). SCHREINER, Volker [DE/DE]; Eimsbütteler Chaussee 67, D-20259 Hamburg (DE). STÄB, Franz [DE/DE]; Bäckerstrasse 3, D-21379 Echem (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BEIERSDORF AG; Unnastrasse 48, D-20245 Hamburg (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(54) Title: SKIN-CARE AGENT FOR AGEING SKIN</p> <p>(54) Bezeichnung: HAUTPFLEGEMITTEL FÜR ALTE HAUT</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Topical preparations containing one or more compounds selected from group (A) comprising sterols and the biochemical precursors thereof, combined with one or more compounds selected from group (B) comprising ubiquinones and their derivatives and plastoquinones and their derivatives.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Topische Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe (A), bestehend aus Sterinen und deren biochemischen Vorstufen in Kombination mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe (B), bestehend aus Ubichinonen und deren Derivaten und Plastochinonen und deren Derivaten.</p>		

BEST AVAILABLE COPY

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	America	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LV	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Beschreibung

Hautpflegemittel für alte Haut

Die Haut altert bedingt durch endogene, genetisch determinierte Einflüsse. Exogene Faktoren, wie UV-Licht und chemische Noxen, können kumulativ wirksam sein und beschleunigen die natürlichen Alterungsprozesse. Es kommt dadurch zu zahlreichen degenerativen Prozessen, die je nach Größe der Einflußfaktoren u.a. zu folgenden strukturellen Veränderungen und Schäden in Dermis und Epidermis führen (z.B. auch der Dermatoheliosis):

- a) Rückbildung des mikrovasculären Systems.
- b) Schlaffheit und Ausbildung von Falten teilweise aufgrund einer Abnahme und Quervernetzung des Kollagens, Akkumulation der Glucosaminoglycane (Grundsubstanz) und solarer Elastosis (Elastinverklumpung).
- c) Abflachung der Retezapfen. Damit verbunden ist die Verringerung der Fläche zwischen Dermis und Epidermis, über die Stoffe zur Ernährung und Entschlackung der Epidermis ausgetauscht werden.
- d) Eingeschränkter regenerativer Turnover in der Epidermis, verbunden mit fehlerhafter Ausbildung der Hornschicht (Verhornungsstörungen), die zur Hautaustrocknung und zu Hautrauhigkeit und Hautrissigkeit führt.
- e) Fehlerhafte Regulation von Zellteilung (Proliferation) und Zellreifung (Differenzierung) in der Epidermis, woraus zelluläre Atypen und Atrophien und der Verlust der Polarität resultieren,
- f) Lokale Hyper-, Hypo- und Fehlpigmentierungen (Altersflecken).

Die vorliegende Erfindung betrifft Produkte zur Pflege und Prophylaxe bei Altershaut, insbesondere lichtgealterter Haut und durch endogene Mechanismen

chronologisch gealterten Haut sowie zur Behandlung der Folgeschäden der Lichtalterung und endogen bedingten Alterung der Haut, insbesondere der unter a) bis f) aufgeführten Phänomene und bevorzugt zur Behandlung und prophylaktischen Behandlung von Falten und Hautrauhigkeit.

Produkte zur Pflege, Prophylaxe und Behandlung lichtgealterter Haut sind an sich bekannt. Sie enthalten z.B. Retinoide (Vitamin A-Säure und/oder deren Derivate) bzw. Vitamin A und/oder dessen Derivate. Ihre Wirkung auf die Strukturschäden bei Lichtalterung ist allerdings umfangmäßig begrenzt. Die Verwendung Vitamin A-Säure-haltiger Produkte bedingt darüber hinaus oft starke erythematöse Hautreizungen.

Weiterhin sind kosmetische Zubereitungen mit Coenzym Q-10 aus der DE-A- 33 09 850 bekannt, die zur Behandlung von Hautkrankheiten, zur Prophylaxe von dystrophischen und dysmetabolischen Zuständen der Haut und zur Anwendung bei chemischen und physikalischen Respirationsschäden oder bei verzögerter Respiration verbunden mit Alter und Abnutzung geeignet sind.

In der japanischen Offenlegungsschrift 58,180,410 ist die Eignung von Coenzym Q-10 für Kosmetika beschrieben. Es soll den Hautzellmetabolismus aktivieren und die Oxidation unterdrücken. Coenzym Q-10 hat im Resultat eine wichtige Funktion bei der Prävention von Hautschäden durch UV-Strahlen und der Prävention von Hautalterung. Bei 20 bis 40-jährigen wird die Hautrauhigkeit gebessert, indem der Haut Feuchtigkeit gegeben wird.

Ziel der vorliegenden Erfindung war es somit, Wege zu finden, die Nachteile des Standes der Technik zu vermeiden. Insbesondere sollte die prophylaktische Wirkung und die restrukturierende Wirkung bei Hautalterung dauerhaft, nachhaltig und ohne das Risiko von Nebenwirkungen sein.

Erfindungsgemäß werden diese Ziele von Hautpflegepräparaten und Wirkstoffkombinationen erreicht, in denen Sterine oder deren biochemische Vorstufen in Kombination mit Ubichinonen und/oder Plastochinonen enthalten sind.

Gegenstand der Erfindung sind topische Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe (A), bestehend aus Sterinen und deren biochemischen Vorstufen in Kombination mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe (B), bestehend aus Ubichinonen und deren Derivaten und Plastochinonen und deren Derivaten.

Gut geeignete Sterine (auch als „Sterole“ bezeichnet) sind z.B. Zoosterine, Phytosterine und Mykosterine.

Bevorzugte Zoosterine sind Cholesterin, Dihydrocholesterin, 7-Dehydrocholesterin, Lanosterin, Dihydrolanosterin, Spongosterin und Stellasterin.

Bevorzugte Phytosterine sind Ergosterin, Sitosterin, Stigmasterin, Fucosterin, Brassicasterin und Campesterin.

Bevorzugte Mykosterine sind Ergosterin, Fungisterin und Zymosterin.

Bevorzugte biochemische Vorstufen der Sterine sind Mevalonsäure, Farnesol und Squalen.

Bevorzugte Verbindungen der Gruppe (A) sind insbesondere Cholesterin, 7-Dehydrocholesterin, Dihydrocholesterin, Lanosterin, Dihydrolanosterin, Spongosterin und Stellasterin.

Bevorzugt werden Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder zwei Verbindungen oder drei Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe (A),

kombiniert mit einer Verbindung oder zwei Verbindungen oder drei Verbindungen aus der Gruppe (B).

Die erfindungsgemäßen topischen Zubereitungen können kosmetische oder dermatologische Zubereitungen sein. Sie dienen, wie auch die Wirkstoffe, zur Pflege und Prophylaxe bei Lichtalterung und chronologischer Hautalterung und zur Behandlung lichtgealterter Haut und chronologisch gealterter Haut.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung topischer Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe (A), bestehend aus Sterinen und deren biochemischen Vorstufen in Kombination mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe (B), bestehend aus Ubichinonen und deren Derivaten und Plastochinonen und deren Derivaten zur Pflege und Prophylaxe bei Lichtalterung und chronologischer Hautalterung und zur Behandlung lichtgealterter Haut und chronologisch gealterter Haut.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen und die damit erhältlichen Zubereitungen bewirken die Restrukturierung der durch lichtbedingte Einflüsse gealterten Haut oder der durch endogene Mechanismen chronologisch gealterten Haut, insbesondere der faltigen, rauen, trockenen, rissigen und/oder schuppigen Haut.

Gegenstand der Erfindung ist also auch die Verwendung der vorstehenden Zubereitungen und Wirkstoffe für die beschriebenen Zwecke, vorzugsweise aber die Verwendung zur Prophylaxe und Behandlung der folgenden Erscheinungen a) bis f), insbesondere der Dermatoheliosis und der chronologisch gealterten Haut:

- a) Rückbildung des mikrovasculären Systems.
- b) Schlaffheit und Ausbildung von Falten teilweise aufgrund einer Abnahme und Quervernetzung des Kollagens, Akkumulation der Glucosaminoglycane (Grundsubstanz) und solarer Elastosis (Elastinverklumpung).

- c) Abflachung der Retezapfen. Damit verbunden ist die Verringerung der Fläche zwischen Dermis und Epidermis, über die Stoffe zur Ernährung und Entschlackung der Epidermis ausgetauscht werden.
- d) Eingeschränkter regenerativer Turnover in der Epidermis, verbunden mit fehlerhafter Ausbildung der Hornschicht (Verhornungsstörungen), die zur Haut-austrocknung und zur Hautrauhigkeit und Hautrissigkeit und Schuppigkeit führt.
- e) Fehlerhafte Regulation von Zellteilung (Proliferation) und Zellreifung (Differenzierung) in der Epidermis, woraus zelluläre Atypen und Atrophien und der Verlust der Polarität resultieren.
- f) Lokale Hyper-, Hypo- und Fehlpigmentierungen (Altersflecken).

Besonders bevorzugt werden die Kombinationen von Cholesterin mit Ubichinonen, insbesondere Coenzym Q-6 oder Q-9 oder Q-10, insbesondere aber die Kombinationen von Cholesterin mit Coenzym Q-10, und Zubereitungen damit und die Verwendungen für die vorstehenden Zwecke.

Ubichinone (auch Coenzyme Q_n) sind eine Gruppe von Substanzen, die an ihrem Chinonring n Isopren-Einheiten kettenförmig gebunden haben (Q₀ - Q₁₀). Ubichinone fungieren bei der biologischen, mitochondrialen Oxidation als Elektronenüberträger und spielen so eine bedeutende Rolle beim Energiestoffwechsel der Zellen. Plastochinone sind analoge Verbindungen aus dem Pflanzenbereich, die bei der Photosynthese eine Rolle spielen. In kosmetischen Zubereitungen finden Ubichinone seit langem Anwendung als Antioxidantien zum Schutz oxidationsempfindlicher Substanzen vor Sauerstoff-Radikal-induziertem Zerfall.

Mit „Ubichinone“ und „Plastochinone“ sind hier auch Ubichinone und deren Derivate“ und „Plastochinone und deren Derivate“ gemeint.

Die Ubichinone sind aus der Literatur bekannt (z.B. „Römpp Chemie Lexikon“, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 9. Auflage, S. 4784-4785, oder „The Merck Index“, 11th Edition, Merck & Co., Inc. Rahway, N.Y., USA, Abstr. 9751 (1989)). Sie werden auch als Mitochinone oder Coenzyme Q bezeichnet. Die

Anzahl der Isopren-Einheiten in der Seitenkette wird mit n in der Bezeichnung Coenzyme Q-n angegeben, worin n eine ganze Zahl bedeutet. Bevorzugt werden Ubichinone oder Coenzyme Q-n mit $n=0-12$, besonders bevorzugt $n=1-12$ und insbesondere $n=6$ bis 10. Gegenstand der Erfindung ist also auch der Chinongrundkörper des Ubichinons ohne Isoprensubstituenten. Erfindungsgemäße Ubichinone oder deren Derivate sind z.B. auch Alkyl-Ubichinone, insbesondere 6-Alkyl-Ubichinone mit vorzugsweise C_1-C_{12} -Alkyl-Resten. Bevorzugt wird Decyl-Ubichinon, insbesondere 6-Decyl-Ubichinon oder 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-decyl-1,4-benzochinon.

Die Plastochinone sind ebenfalls aus der Literatur bekannt (z.B. „Römpf Chemie Lexikon“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 9. Auflage, S. 3477). Sie sind in der Struktur eng mit den Ubichinonen verwandt und zählen auch zu den Isoprenoid-Chinonen, da sie am Chinonring eine Seitenkette aus Isopren-Einheiten tragen. Bevorzugt werden Plastochinone mit 0 - 12, besonders bevorzugt 1 - 10 und insbesondere 6 bis 10 Isopren-Einheiten in der Seitenkette. Gegenstand der Erfindung ist also auch der Chinongrundkörper des Plastochinons ohne Isoprensubstituenten.

Erfindungsgemäße Plastochinone oder deren Derivate sind z.B. auch Alkyl-Plastochinone mit vorzugsweise C_1-C_{12} -Alkyl-Resten. Bevorzugt werden Decyl-Plastochinone, insbesondere 5- oder 6-Decyl-Plastochinon oder 2,3-Dimethyl-5-decyl-1,4-benzochinon.

Ubichinone fungieren bei der biologischen, mitochondrialen Oxidation als Elektronenüberträger und spielen so eine bedeutende Rolle beim Energiestoffwechsel der tierischen Zellen. In kosmetischen Zubereitungen finden Ubichinone seit langem Anwendung als Antioxidantien zum Schutz oxidationempfindlicher Substanzen.

Plastochinone sind analoge Verbindungen aus dem Pflanzenbereich, die bei der Photosynthese in den Chloroplasten der pflanzlichen Zellen eine Rolle spielen.

Sie unterscheiden sich von den Ubichinonen in drei Substituenten am Chinonring, wobei die zwei Methoxy-Gruppen in den Ubichinonen durch Methylgruppen und eine Methylgruppe durch ein Wasserstoffatom ersetzt sind. Strukturgleich sind jedoch die kettenförmig gebundenen Isopren-Einheiten (vergl. z.B. Pfister und Arntzen, Z. für Naturforschung C34; 996ff, 1979).

Besonders bevorzugt werden die folgenden erfindungsgemäßen Wirkstoffe und Kombinationen damit:

Coenzym Q - 10, Coenzym Q - 9, Coenzym Q - 8, Coenzym Q - 7,
Coenzym Q - 6,
und

Plastochinon mit 10 Isopreneinheiten (auch PQ-10 genannt entsprechend der IUB-Abkürzung PQ für Plastochinone, in der Formel PQ-n soll n die Anzahl der Isopren-Einheiten (0 bis 12) angeben), PQ-9, PQ-8, PQ-7, PQ-6.

Es hat sich überraschenderweise gezeigt, daß Sterine oder deren biochemische Vorstufen in Kombination mit Ubichinonen und/oder Plastochinonen beim Schutz vor Lichtalterung und chronologischer Hautalterung bzw. bei der Reparatur von lichtbedingten und endogen bedingten Strukturschäden der Haut in synergistischer Weise zusammenwirken, was in signifikanter Weise dem Nachteil des Standes der Technik abhilft.

Die Konzentrationen der Sterine und deren biochemischen Vorstufen in topischen Zubereitungen liegen bevorzugt zwischen 0.01 und 99 Gew.-%.

Die Konzentrationen von Ubichinonen und/oder Plastochinonen in topischen Zubereitungen liegen bevorzugt zwischen 0.001 und 99 Gew.-%.

Vorteilhaft enthalten erfindungsgemäße Zubereitungen, Hautpflegeprodukte oder Dermatika Kombinationen in folgender Zusammenstellung:

0,01 - 10 Gew.-% Sterine und deren biochemische Vorstufen und
0,001 - 10 Gew.-% Ubichinon und/oder Plastochinon

Bevorzugt enthalten topische Zubereitungen oder Dermatika

0,05 - 1 Gew.-% Cholesterin und
0,05 - 1 Gew.-% Coenzym Q₁₀

Ganz besonders bevorzugt enthalten die Zubereitungen oder Dermatika

0,4 Gew.-% Cholesterin und
0,4 Gew.-% Coenzym Q₁₀

Im Rahmen der Anmeldung sind stets Gewichtsprozentage bezogen auf 100 Gew.-% Gesamtzusammensetzung der jeweiligen erfindungsgemäßen Zubereitungen oder Dermatikus gemeint.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen oder Wirkstoffe können in den topischen Zubereitungen in Mengen von 0,001 bis 99 Gew.-%, z.B. auch in Mengen von 0,001 bis 50 Gew.-% vorliegen, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Vorzugsweise können die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen oder Wirkstoffe in den topischen Zubereitungen in Mengen von 0,01 bis 10 Gew.-%, insbesondere in Mengen von 0,1 bis 1 Gew.-% vorliegen, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

In den Kombinationen können die Gewichtsverhältnisse der beiden Komponenten in großen Bereichen schwanken, z.B. im Verhältnis 1 : 100 bis 100 : 1, vorzugsweise im Verhältnis 1 : 10 bis 10 : 1. Sie können z.B. auch im Gewichtsverhältnis 1 : 2 bis 2 : 1 oder 1 : 1 vorliegen.

Erfindungsgemäße topische Zubereitungen oder Zusammensetzungen mit den erfindungsgemäßen Kombinationen und Wirkstoffen sind alle gängigen Anwendungsformen, z.B. Cremes (W/O, O/W, W/O/W), Gele, Lotionen, Milchen.

Die erfindungsgemäßen topischen Zubereitungen können als flüssige, pastöse oder feste Zubereitungen formuliert werden, beispielsweise als wäßrige oder alkoholische Lösungen, wäßrige Suspensionen, Emulsionen, Salben, Cremes, Öle, Pulver oder Stifte. In Abhängigkeit von der gewünschten Formulierung können die Wirkstoffe in pharmazeutische und kosmetische Grundlagen für topische Applikationen eingearbeitet werden, die als weitere Komponenten beispielsweise Ölkomponenten, Fett und Wachse, Emulgatoren, anionische, kationische, ampholytische, zwitterionische und/oder nichtionogene Tenside, niedere ein- und mehrwertige Alkohole, Wasser, Konservierungsmittel, Puffersubstanzen, Verdickungsmittel, Duftstoffe, Farbstoffe und Trübungsmittel enthalten. Vorteilhaft können die erfindungsgemäßen Wirkstoffe auch in transdermalen therapeutischen Systemen, insbesondere kubischen Systemen verwendet werden.

Es ist ferner von Vorteil, den Zubereitungen Antioxidantien (z.B. alpha-Tocopherol, Vitamin E und C, Flavone, Flavonoide, Imidazole, alpha-Hydroxycarbonsäuren (z.B. Äpfelsäure, Glycolsäure, Gluconsäure, Salicylsäure sowie deren Derivate) und/oder Eisenkomplexbildner (z.B. EDTA, alpha-Hydroxyfettsäuren) und/oder bekannte UV-Lichtschutzfilter in Mengen von z.B. 0,1 bis 10 Gewichtsprozenten zuzusetzen, um die Stabilität der oxidationsempfindlichen Wirkstoffe zu gewährleisten.

Auch ist es vorteilhaft, den Zubereitungen insbesondere 0,01 - 10 Gewichtsprozent an Stoffen bzw. Stoffkombinationen des aeroben zellulären Energiestoffwechsels (z.B. zelluläre Energieüberträger (wie Kreatin, Guanin, Guanosin, Adenin, Adenosin, Nicotin, Nicotinamid, Riboflavin), Coenzyme (z.B. Pantothen-säure, Panthenol, Liponsäure, Niacin), Hilfsfaktoren (z.B. L-Carnitin, Dolichol,

Uridin), Substrate (z.B. Hexosen, Pentosen, Fettsäuren) und intermediäre Stoffwechselprodukte (z.B. Zitronensäure, Pyruvat) und/oder Glutathion zuzusetzen.

Es ist weiterhin vorteilhaft, den Zubereitungen Penetrationsförderer zuzusetzen, insbesondere Ölsäure, cis-6-Hexadecensäure oder Palmitoleinsäure. Penetrationsförderer können in Mengen von 0,01 Gew.-% bis 1,0 Gew.-% in den Zubereitungen enthalten sein.

Es ist weiterhin vorteilhaft, den Zubereitungen Ceramide zuzusetzen. Sie können in Mengen von 0,01 Gew.-% bis 5,0 Gew.-% in den Zubereitungen enthalten sein.

Vorteilhaft können erfindungsgemäße Zubereitungen außerdem Substanzen enthalten, die UV-Strahlung im UVA- und/oder im UVB-Bereich absorbieren, wobei die Gesamtmenge der Filtersubstanzen z.B. 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, insbesondere 1,0 bis 6,0 Gew.-% beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, um kosmetische Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die die Haut vor dem gesamten Bereich der ultravioletten Strahlung schützen. Sie können auch als Sonnenschutzmittel für die Haut dienen. In den Zubereitungen wirken die UV-Absorber gegenüber den Wirkstoffen als Antioxidantien.

Enthalten die erfindungsgemäßen Emulsionen UVB-Filtersubstanzen, können diese öllöslich oder wasserlöslich sein. Erfindungsgemäß vorteilhafte öllösliche UVB-Filter sind z.B.:

3-Benzylidencampher-Derivate, vorzugsweise 3-(4-Methylbenzyliden)campher, 3-Benzylidencampher.

Vorteilhaft wasserlösliche UVB-Filter sind z.B.:

Salze der 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure wie ihr Natrium-, Kalium- oder ihr Triethanolammonium-Salz, sowie die Sulfonsäure selbst.

Es kann auch von Vorteil sein, erfindungsgemäße Wirkstoffkombinationen mit UVA-Filtern zu kombinieren, die bisher üblicherweise in kosmetischen Zubereitungen enthalten sind. Bei diesen Substanzen handelt es sich vorzugsweise um Derivate des Dibenzoylmethans, insbesondere um 1-(4'-tert. Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion und um 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propan-1,3-dion. Auch diese Kombinationen bzw. Zubereitungen, die diese Kombinationen enthalten, sind Gegenstand der Erfindung. Es können die für die UVB-Kombination verwendeten Mengen eingesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung sind also auch die Kombinationen der erfindungsgemäßen Wirkstoffe, insbesondere in den topischen Zubereitungen, mit Antioxydantien, Stoffen des aeroben zellulären Energiestoffwechsels und/oder UV-Absorbern, durch die sich z.B. die Stabilität und die Wirkung der Zubereitung verbessern läßt.

Die vorstehend aufgeführten Beispiele für kombinierbare Wirkstoffe aus den angegebenen Wirkstoffgruppen dienen dazu, die Erfindung zu beschreiben, ohne daß beabsichtigt ist, die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

Darüber hinaus können schützende Formulierungsformen angewendet werden, wobei die erfindungsgemäßen Stoffe z.B. in Liposomen, Micellen, Nanosphären usw. aus z.B. hydrierten Amphiphilen, wie z.B. Ceramiden, Fettsäuren, Sphingomyelin und Phosphoglyceriden bzw. in Zyklodextrane eingeschossen (verkapselt) werden. Weiterer Schutz kann durch die Verwendung von Schutzgas (z.B. N₂, CO₂) bei der Formulierung und die Verwendung gasdichter Verpackungsformen erreicht werden.

Weitere Hilfs- und Zusatzstoffe können wasserbindende Stoffe, Verdicker, Füllstoffe, Parfüm, Farbstoffe, Emulgatoren, Wirkstoffe wie Vitamine, Konservierungsmittel, Wasser und/oder Salze sein.

Bei der Verarbeitung der Wirkstoffe und anderer oxidationsempfindlicher Stoffe sollte die Temperatur nicht über 40°C liegen. Ansonsten sind die üblichen Maßregeln zu beachten, die dem Fachmann bekannt sind.

Die erfindungsgemäßen Stoffgruppen lassen sich so in alle kosmetischen Grundlagen einarbeiten. Grundsätzlich sind allerdings W/O- und O/W- und W/O/W-Emulsionen bevorzugt. Besonders vorteilhaft können erfindungsgemäße Kombinationen in Pflegeprodukte wie beispielsweise O/W-Cremes, W/O-Cremes, O/W-Lotionen, W/O-Lotionen usw. eingesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Kombinationen der erfindungsgemäßen Wirkstoffe.

Alle Mengenangaben, Prozentangaben oder Teile beziehen sich, soweit nicht anders angegeben, auf das Gewicht, insbesondere auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen oder der jeweiligen Mischung.

Die folgenden Beispiele dienen dazu, die Erfindung zu beschreiben, ohne daß beabsichtigt ist, die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

13

Kombination	A	B	C	D	E	F
Cholesterin	50	50	10	90	60	50
Coenzym Q ₉	-	25	-	-	-	40
Coenzym Q ₁₀	50	25	90	10	40	10
	100	100	100	100	100	100

Die Teile und Zahlenangaben beziehen sich auf Gewichtsteile.

Beispiel I
(mit Kombination A)

Hautcreme vom W/O-Typ

	Gew.-Teile
Vaseline DAB 9	13
Glycerin DAB 9	6,3
Wasser VES	34,4
Paraffinöl	
(Mineralöl 5E, Shell)	31
Cetearylalkohol/PEG-40-	
Castor Oil/Natriumcetearyl-sulfat	
(Emulgade F, Henkel KGaA)	2,5

In die 75°C warme Fettphase werden 0,3 Teile Coenzym Q₁₀ in 3 Teilen Paraffinöl gelöst eingearbeitet. Die Fettphase wird sodann zu der 75°C warmen Wasserphase gegeben, verrührt und homogenisiert, bis eine gleichmäßige hellgelbe Creme entstanden ist. 0,3 Teile Cholesterin werden bei Raumtemperatur in weiteren 3,2 Teilen Paraffinöl gelöst und in die abgekühlte Creme eingerührt.

Beispiel I hat folgende endgültige Zusammensetzung:

	Gew.-Teile
Vaseline DAB 9	13
Glycerin DAB 9	6,3
Wasser VES	34,4
Paraffinöl	
(Mineralöl 5E, Shell)	43,2
Cetearylalkohol/PEG-40-	
Castor Oil/Natriumcetearyl-sulfat	
(Emulgade F, Henkel KGaA)	2,5
Cholesterin	0,3
<u>Coenzym Q₁₀</u>	<u>0,3</u>
	100

Beispiel II
(mit Kombination B)

Hautcreme vom W/O-Typ

	Gew.-Teile
PEG-1 Glyceryl-Oleostearat +	
Paraffinwachs	8
Vaseline DAB	2,8
Paraffinwachs/Paraffin	1,8
Ceresin	2,2
Octyldodecanol	10
(Eutanol G, Henkel KGaA)	
Propylenglycol	1
Glycerin	1
Magnesiumsulfat	0,7
Wasser VES (vollentsalzt)	59,7
Summe Additive (Parfüm,	
Konservierung, Stabilisation)	0,8

In die 75°C warme Fettphase werden 0,2 Teile Coenzym Q₁₀ und 0,2 Teile Coenzym Q₉ in 6 Teilen Paraffinöl gelöst eingearbeitet. Die Fettphase wird sodann zu der 75°C warmen Wasserphase gegeben, verrührt und homogenisiert, bis eine gleichmäßige hellgelbe Creme entstanden ist. 0,4 Teile Cholesterin werden bei Raumtemperatur in weiteren 5,5 Teilen Paraffinöl gelöst und in die abgekühlte Creme eingerührt.

Beispiel II hat folgende endgültige Zusammensetzung:

	Gew.-Teile
PEG-1 Glyceryl-Oleostearat +	
Paraffinwachs	8
Vaseline DAB	2,8
Paraffinwachs/Paraffin	1,8
Paraffinöl	
(Mineralöl 5E, Shell)	11,5
Ceresin	2,2
Octyldodecanol	10
Cholesterin	0,4
Coenzym Q9	0,2
Coenzym Q10	0,2
Propylenglycol	1
Glycerin	1
Magnesiumsulfat	0,7
Wasser VES	59,4
Summe Additive (Parfüm,	
Konservierung, Stabilisation)	0,8
	100

Beispiel III

(mit Kombination C)

Hautcreme vom O/W-Typ

	Gew.-Teile
Octyldodecanol (Eutanol G, Henkel KGaA)	9,3
Cetearylalkohol/PEG-40- Castor Oil/Natriumcetearyl- sulfat (Emulgade F, Henkel KGaA)	3,7
Wasser VES	73,7
Glycerin DAB 9	4,6

In die 75°C warme Fettphase werden 0,9 Teile Coenzym Q₁₀ in 4 Teilen Paraffinöl gelöst eingearbeitet. Die Fettphase wird sodann zu der 75°C warmen Wasserphase gegeben, verrührt und homogenisiert, bis eine gleichmäßige hellgelbe Creme entstanden ist. 0,1 Teile Cholesterin werden bei Raumtemperatur in weiteren 3,7 Teilen Paraffinöl gelöst und in die abgekühlte Creme eingerührt.

Beispiel III hat folgende entgültige Zusammensetzung:

Octyldodecanol (Eutanol G, Henkel KGaA)	9,3
Cetearylalkohol/PEG-40- Castor Oil/Natriumcetearyl- sulfat (Emulgade F, Henkel KGaA)	3,7
Wasser VES	73,7
Glycerin DAB 9	4,6
Paraffinöl (Mineralöl 5E, Shell)	7,7
Coenzym Q ₁₀	0,9
<u>Cholesterin</u>	<u>0,1</u>
	100

Beispiel IV
(mit Kombination D)

O/W-Lotion

	Gew.-Teile
Steareth-2	3
Steareth-21	2
Cetearylalkohol/PEG-40-	
Castor Oil/Natriumcetearyl-	
sulfat (Emulgade F, Henkel KGaA)	2,5
Propylenglycol	1
Glycerin	1
Wasser VES	74,3
Summe Additive (Parfüm,	
Konservierung, Stabilisation)	0,8

In die 75°C warme Fettphase werden 0,1 Teile Coenzym Q₁₀ in 5,2 Teile Paraffinöl gelöst eingearbeitet. Die Fettphase wird sodann zu der 75°C warmen Wasserphase gegeben, verrührt und homogenisiert, bis eine gleichmäßige hellgelbe Lotion entstanden ist. 0,9 Teile Cholesterin werden bei Raumtemperatur in weiteren 9 Teilen Paraffinöl gelöst und in die abgekühlte Lotion eingerührt.

Beispiel IV hat folgende endgültige Zusammensetzung:

	Gew.-Teile
Steareth-2	3
Steareth-21	2
Cetearylalkohol/PEG-40- Castor Oil/Natriumcetearyl- sulfat (Emulgade F, Henkel KGaA)	2,5
Paraffinöl (Mineralöl 5E, Shell)	14,4
Propylenglycol	1
Coenzym Q ₁₀	0,1
Cholesterin	0,9
Glycerin	1
Wasser VES	74,3
Summe Additive (Parfüm, Konservierung, Stabilisation)	0,8
	100

Beispiel V**(mit Kombination E)****O/W-Lotion**

	Gew.-Teile
Octyldodecanol	
(Eutanol G, Henkel KGaA)	5,6
Cetearylalkohol/PEG-40-	
Castor Oil/Natriumcetearyl-	
sulfat (Emulgade F, Henkel KGaA)	8,9
Cetearylisononanoat	
(Cetiol 5N, Henkel KGaA)	7,5
Wasser VES	62,3
Glycerin DAB 9	4,7

In die 75°C warme Fettphase werden 0,4 Teile Coenzym Q₁₀ in 6 Teilen Paraffinöl gelöst eingearbeitet. Die Fettphase wird sodann zu der 75°C warmen Wasserphase gegeben, verrührt und homogenisiert, bis eine gleichmäßige hellgelbe Lotion entstanden ist. 0,6 Teile Cholesterin werden bei Raumtemperatur in weiteren 4 Teilen Paraffinöl gelöst und in die abgekühlte Lotion eingerührt.

Beispiel V hat folgende endgültige Zusammensetzung:

	Gew.-Teile
Octyldodecanol	
(Eutanol G, Henkel KGaA)	5,6
Cetearylalkohol/TEG-40-	
Castor Oil/Natriumcetearyl-	
sulfat (Emulgade F, Henkel KGaA)	8,9
Cetearylisononanoat	
(Cetiol 5N, Henkel KGaA)	7,5
Wasser VES	62,3
Glycerin DAB 9	4,7
Paraffinöl	
(Mineralöl 5E, Shell)	10
Coenzym Q ₁₀	0,4
<u>Cholesterin</u>	<u>0,6</u>
	100

Beispiel VI

(mit Kombination F)

Hautöl

	Gew.-Teile
Glyceryltricaprylat	
(Miglyol 812, Dynamit Nobel)	21
Hexyllaurat	
(Cetiol A, Henkel KGaA)	20
Octylstearat	
(Cetiol 886, Henkel KGaA)	20
Paraffinöl	
(Mineralöl 5E, Shell)	35
Cholesterin	2
Coenzym Q₉	1,6
<u>Coenzym Q₁₀</u>	<u>0,4</u>
	100

Die Komponenten werden bei 25°C verrührt, bis eine gleichmäßige, klare Mischung entstanden ist.

Patentansprüche

1. Topische Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe (A), bestehend aus Sterinen und deren biochemischen Vorstufen in Kombination mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe (B), bestehend aus Ubichinonen und deren Derivaten und Plastochinonen und deren Derivaten.
2. Zubereitungen gemäß Anspruch 1 mit einem Gehalt an einer Verbindung oder zwei Verbindungen oder drei Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe (A), kombiniert mit einer Verbindung oder zwei Verbindungen oder drei Verbindungen aus der Gruppe (B).
3. Zubereitungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Zoosterine enthalten.
4. Zubereitungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens ein Ubichinon enthalten.
5. Zubereitungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Cholesterin enthalten.
6. Zubereitungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Ubichinone oder Plastochinone 0 bis 12 Isopreneinheiten und gegebenenfalls Alkyl-Reste besitzen.
7. Zubereitungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Ubichinone oder Plastochinone 9 oder 10 Isopreneinheiten besitzen.

8. Verwendung topischer Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe (A), bestehend aus Sterinen und deren biochemischen Vorstufen in Kombination mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe (B), bestehend aus Ubichinonen und deren Derivaten und Plastoquinonen und deren Derivaten zur Pflege und Prophylaxe bei Lichtalterung und chronologischer Hautalterung und zur Behandlung lichtgealterter Haut und chronologisch gealterter Haut.
9. Zubereitungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Antioxidantien, Stoffe des aeroben zellulären Energiestoffwechsels und/oder UV-Absorber enthalten.
10. Zubereitungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie kosmetische oder dermatologische Zubereitungen, insbesondere Öle, W/O-, O/W- oder W/O/W-Emulsionen sind.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 96/04302

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 378 461 A (S.J.NEIGUT) 3 January 1995 see claims 1,4 see column 1, line 11-20 see column 3, line 55 - column 4, line 51 ---	1,2,4, 6-10
X	DE 43 27 063 A (K.WESTESEN,B.SIEKMANN) 16 February 1995 see claims 1,4-6,13-15,21 see column 1, line 8-13 see column 8, line 25 - column 9, line 27 ---	1,2,4-10
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 10, no. 178 (C-355) [2234] , 21 June 1986 & JP 61 027914 A (SHISEIDO), 7 February 1986, see abstract ---	1,2,4, 6-8,10

-/-



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 February 1997

Date of mailing of the international search report

21.02.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Peeters, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 96/04302

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 540 381 A (PARFUMS CHRISTIAN DIOR) 10 August 1984 see claims 1,5,6 see page 3, line 16-28 -----	1,3-8,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/04302

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-5378461	03-01-95	NONE	
DE-A-4327063	16-02-95	AU-A- 7392694	14-03-95
		EP-A- 0711151	15-05-96
		WO-A- 9505164	23-02-95
FR-A-2540381	10-08-84	EP-A- 0120722	03-10-84
		JP-B- 6061262	17-08-94
		JP-A- 59152333	31-08-84

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 96/04302

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K7/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 378 461 A (S.J.NEIGUT) 3.Januar 1995 siehe Ansprüche 1,4 siehe Spalte 1, Zeile 11-20 siehe Spalte 3, Zeile 55 - Spalte 4, Zeile 51 ---	1,2,4, 6-10
X	DE 43 27 063 A (K.WESTESEN,B.SIEKMANN) 16.Februar 1995 siehe Ansprüche 1,4-6,13-15,21 siehe Spalte 1, Zeile 8-13 siehe Spalte 8, Zeile 25 - Spalte 9, Zeile 27 --- -/--	1,2,4-10

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- * "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- * "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- * "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- * "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- * "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

* "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

* "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

* "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12.Februar 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

21.02.97

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Peeters, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/04302

C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 10, no. 178 (C-355) [2234] , 21.Juni 1986 & JP 61 027914 A (SHISEIDO), 7.Februar 1986, siehe Zusammenfassung ---	1,2,4, 6-8,10
X	FR 2 540 381 A (PARFUMS CHRISTIAN DIOR) 10.August 1984 siehe Ansprüche 1,5,6 siehe Seite 3, Zeile 16-28 -----	1,3-8,10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/04302

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A-5378461	03-01-95	KEINE	
DE-A-4327063	16-02-95	AU-A- 7392694	14-03-95
		EP-A- 0711151	15-05-96
		WO-A- 9505164	23-02-95
FR-A-2540381	10-08-84	EP-A- 0120722	03-10-84
		JP-B- 6061262	17-08-94
		JP-A- 59152333	31-08-84

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.